

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-090121

(43)Date of publication of application : 06.04.1989

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 62-248544

(71)Applicant : TEIKOKU SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 30.09.1987

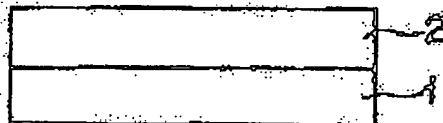
(72)Inventor : YAMADA MASAYA
KONISHI RYOSHI
KONISHI TATSUYA
MIZOBUCHI TADAFUMI
WATOU TAKAHICO

(54) PHARMACEUTICAL FOR ORAL CAVITY HAVING SUSTAINED RELEASE PROPERTY

(57)Abstract

PURPOSE: To obtain the titled pharmaceutical consisting of a viscous layer containing a carboxylvinyl polymer and water-insoluble high polymer as main ingredients and medicine layer obtained by blending a water insoluble high polymer, water soluble high polymer, etc., with a medicine and capable of attaching to oral mucous membrane for long period and continuously releasing the medicine.

CONSTITUTION: A medicine layer 2 obtained by blending a medicine with a water-insoluble high polymer such as vinyl acetate resin, a water-soluble high polymer such as hydroxypropylmethylcellulose and/or a water-decomposable high polymer such as hydroxypropylmethyl-celluloseacetate succinate is laminated with an adhesive layer 1 containing carboxyl polymer such as polyacrylic acid, water-insoluble high polymer such as ethylcellulose as main ingredients to provide the pharmaceutical for oral cavity having sustained release property, closely and readily adhering to mucous membrane of oral cavity, free from influence from secretion liquid such as saliva, eating and drinking or talking, remaining in mucous membrane of oral cavity over a long period and simultaneously effectively and continuously releasing the agent and suitable to locally or sistemically continuous administration.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 昭64-90121

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)4月6日

A 61 K 9/70

V-5742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 徐放性口腔内用製剤

⑯ 特 願 昭62-248544

⑰ 出 願 昭62(1987)9月30日

⑱ 発 明 者 山 田 昌 哉 香川県大川郡大内町三本松1278-1
 ⑱ 発 明 者 小 西 良 士 香川県大川郡大内町三本松1989-86
 ⑱ 発 明 者 小 西 達 也 香川県大川郡大内町三本松1278-1
 ⑱ 発 明 者 溝 沢 忠 文 香川県大川郡大内町町田313-16
 ⑱ 発 明 者 和 唐 孝 彦 香川県大川郡白鳥町松原1234
 ⑲ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地
 ⑳ 代 理 人 弁理士 青 山 篠 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

徐放性口腔内用製剤

2. 特許請求の範囲

1. カルボキシビニルポリマーおよび水不溶性高分子を主成分とする粘着性層、および水不溶性高分子と水溶性高分子および/または水崩壊性高分子とに薬物を配合してなる薬物層の2層から成ることを特徴とする徐放性口腔内用製剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は徐放性口腔内用製剤、更に詳しくは、口腔粘膜(口内のほお、舌ぐき部分)に付着させて用いられる粘着性層と薬物層の2層から成る製剤で、長時間にわたって付着できかつ薬物を持続的に放出させることができる口腔内用製剤に関する。

従来技術と発明の解決すべき問題点

従来より、口腔内用製剤として、舌下錠、トロチ剤、パツカル剤等が知られている。しかし、

これらの製剤は固く、かつある程度厚みを有するため違和感が伴い、短時間に噛み砕かれたり、飲み下されてしまうため、長時間にわたり薬物を口腔粘膜に投与できる製剤としては満足すべきものではない。

本発明者らは、口腔粘膜に長時間付着でき、かつ薬物を口腔内へ持続的に放出できる徐放性製剤について鋭意研究を進めたところ、カルボキシビニルポリマーおよび水不溶性高分子を主成分とする粘着性層に、水不溶性高分子と水溶性高分子および/または水崩壊性高分子とに薬物を配合してなる薬物層を積層すれば、得られるシート状の製剤が口腔粘膜へ容易に密着し、唾液等の分泌液や飲食、会話等からの影響を受けることなく、長時間にわたって口腔粘膜に滞留すると同時に、薬物が効率的かつ持続的に放出され、即時的ならびに全身的な持続的投与に適合しうることを見出し、本発明を完成させるに至った。

発明の構成および効果

すなわち、本発明は、カルボキシビニルポリマ

一および水不溶性高分子を主成分とする粘着性層、および水不溶性高分子と水溶性高分子および／または水崩壊性高分子とに薬剤を配合してなる薬物層の2層から成ることを特徴とする徐放性口腔内用製剤を提供するものである。

本発明で用いるカルボキシビニルポリマーとしては、たとえばポリアクリル酸もしくはその部分架橋物（たとえば和光純薬社製「ハイビスワコー」）が挙げられる。

本発明で用いる水不溶性高分子としては、たとえばエチルセルロース、セルロースアセテート、酢酸ビニル樹脂、これら以外に製剤などのコーティング剤として利用されている水不溶性メタクリル酸エステル共重合体（たとえばメタクリル酸エチル／メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウム共重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチル／メタクリル酸メチル共重合体など）が挙げられる。

本発明で用いる水溶性高分子としては、たとえばポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセル

ロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコールが挙げられる。また、かかる水溶性高分子に代えてまたは併用して用いる水崩壊性高分子としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレートが挙げられる。

本発明で用いる薬剤としては、口腔内疾患治療用もしくは全身疾患治療用医薬品の、たとえば精神薬用剤、鎮けい剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、利尿剤、血圧降下剤、口腔疾患用剤、歯科疾患用剤、ビタミン剤、抗生物質製剤、亜硝酸剤、抗潰瘍剤などが挙げられる。

本発明における粘着性層は、上記カルボキシビニルポリマーおよび水不溶性高分子を主成分とし、これに必要に応じて多価アルコール（たとえばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、ソルビトールなど）、可塑剤（たとえばヒマシ油、グリセ

リン脂肪酸エステル、クエン酸トリエチル、前記多価アルコールなど）等を適量配合した系で構成され、通常これらの成分配合物を適当な溶剤（溶剤としては各成分を溶解可能で、かつ各成分に対して非活性であればいずれも使用でき、たとえば水、メタノール、エタノール、アセトン、塩化メチレンなどの1種または2種以上の混合物が好ましい）で希釈した組成物（以下、粘着性層用組成物と称す）から形成される。また粘着性層に酸化チタン、タルク等の賦形剤、あるいは色素などの着色剤などを添加してもよい。

上記カルボキシビニルポリマーと水不溶性高分子の配合重量比は、通常3:1～500:1（好ましくは50:1～150:1）の範囲内で選定すればよい。カルボキシビニルポリマーの比率が上記範囲より少ないと、初期粘着が悪く、また上記範囲より多いと、長時間貼付することができなくなる傾向にある。更にカルボキシビニルポリマーと水不溶性高分子の合計量は、通常粘着性層成分全量中10～100%（重量%、以下同じ）、

好ましくは60～95%に設定されておればよい。

なお、多価アルコールを配合すれば、該粘着性層の柔軟性を向上させる点で有利であり、この点から粘着性層成分全量中1～50%、好ましくは5～20%の範囲内で配合すればよい。

本発明における薬物層は、上記水不溶性高分子と水溶性高分子および／または水崩壊性高分子とに薬剤を配合し、これに必要に応じて前記可塑剤等を適量配合した系で構成され、通常これらの成分配合物を粘着性層の場合と同様な溶剤で希釈した組成物（以下、薬物層用組成物と称す）から形成される。

上記水不溶性高分子の配合量は、通常薬物層成分全量中10～95%、好ましくは60～85%の範囲で選定すればよい。10%未満であると、薬物層の保型性が低下して薬剤の溶出量が多くなり、また95%を越えると、薬剤の溶出量が低下する傾向にある。

上記水溶性高分子および／または水崩壊性高分子の配合量は、通常薬物層成分全量中1～80%

、好ましくは5～20%の範囲で選定すればよい。
1%未満であると、薬剤の溶出量が少なくなり、また80%を超えると、薬物層の崩壊が著しく傾向にある。

このように水不溶性高分子と水溶性高分子および/または水崩壊性高分子との配合比を変えることにより、薬剤の溶出速度を適宜に調整することができる。

上記薬剤の配合量は、通常薬物層成分全量中0.1～50%の範囲で選定すればよい。

なお、可塑剤を配合すれば、薬物層の柔軟性を向上させる点で有利であり、この点から薬物層成分全量中1～50%、好ましくは5～10%の範囲内で配合すればよい。

本発明に係る徐放性口腔内用製剤は、上記粘着性層および薬物層の2層を積層したことで構成され、以下に示す手順で製造することができる。

たとえば、上述の粘着性層用組成物および薬物層用組成物をそれぞれ別々に、適当な支持体上に延延し、溶剤を蒸発除去せしめて、フィルム状の

酸化チタン … 0.4 g

エタノール … 60.0 g

上記成分を攪拌下、混練溶解させて均一ペーストとする。

(2) 薬物層用組成物

酢酸ビニル樹脂 … 10.0 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート
トクシネート … 1.0 g

クエン酸トリエチル … 0.5 g

アセトン … 10.0 g

メタノール … 2.0 g

プロスタグランジンE₂ … 0.1 g

上記成分を攪拌下、混練溶解させて均一ペーストとする。

(3) 製法

上記粘着性層用組成物を成型紙上に延延後、乾燥して厚み100μmの粘着性層シートを造る。次いで、該粘着性層シート上に薬物層用組成物を延延し、乾燥させて厚み100μmの薬物層を形成する。得られる積層シートを所定の寸法(1.0cm)

粘着性層(厚み50～150μm)と薬物層(厚み50～200μm)を形成し、次いで両層を順次重ね合せ、密着させた後乾燥する。得られる積層シートを所定の寸法、形状に裁断することにより、添付図面第1図に示される、粘着性層1および薬物層2から成る本発明製剤が得られる。なお、製法として、支持体上に形成した粘着性層上に直接、薬物層用組成物を延延して薬物層を形成してもよい。

本発明製剤はシート状の口腔内貼付剤として適用することができ、長時間にわたる持続的な貼付性および薬剤の放出性を達成することができる。

次に実施例、比較例および試験例を挙げて、本発明について具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

(1) 粘着性層用組成物

ポリアクリル酸 … 5.0 g

エチルセルコース … 1.0 g

グリセリン脂肪酸エステル … 1.0 g

に裁断し、1枚当りプロスタグランジンE₂ 100μgを含有する口腔内貼付剤を作成する。

実施例2

実施例1と同じ粘着性層用組成物および下記組成物の薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

薬物層用組成物

酢酸ビニル樹脂 … 10.0 g

ヒドロキシプロピルメチルセルコース … 1.0 g

クエン酸トリエチル … 0.5 g

塩化メチレン … 20.0 g

メタノール … 10.0 g

プロスタグランジンE₁ … 0.1 g

実施例3

実施例1と同じ粘着性層用組成物および下記組成物の薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

薬物層用組成物

酢酸ビニル樹脂 … 10.0 g

セルコースアセテートフタレート … 1.0 g

ポリビニルアルコール	… 0.5g
ポリエチレングリコール	… 0.5g
アセトン	… 6.0g
メタノール	… 14.0g
プロスタグランジンE ₂ α	… 0.1g

実施例4

下記組成の粘着性層用組成物および薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

粘着性層用組成物

ポリアクリル酸	… 5.0g
エチルセルロース	… 0.2g
ヒマシ油	… 0.5g
エタノール	… 60.0g

薬物層用組成物

セルロースアセテート	… 10.0g
セルロースアセテートフタレート	… 1.0g
トリアセチン	… 2.0g
塩化デカリニウム	… 0.1g
アセトン	… 30.0g

アセトン	… 15.0g
メタノール	… 5.0g
プロスタグランジンE ₂	… 100mg

実施例7

実施例1と同じ粘着性層用組成物および下記組成の薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

薬物層用組成物

酢酸ビニル樹脂	… 10.0g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート	… 10.0g
トサクシネート	… 0.25g
クエン酸トリエチル	… 0.5g
アセトン	… 15.0g
メタノール	… 5.0g
プロスタグランジンE ₂	… 100mg

比較例1

実施例1と同じ粘着性層用組成物および下記組成の薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

薬物層用組成物

実施例5

実施例1と同じ粘着性層用組成物および下記組成の薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

薬物層用組成物

酢酸ビニル樹脂	… 10.0g
ポリビニルピロリドンK-90	… 2.0g
ニチルセルロース	… 0.2g
ポリエチレングリコール400	… 0.5g
エタノール	… 30.0g
プロスタグランジンE ₂	… 20mg

実施例6

実施例1と同じ粘着性層用組成物および下記組成の薬物層用組成物を用い、実施例1と同様にして口腔内貼付剤を作成する。

薬物層用組成物

酢酸ビニル樹脂	… 10.0g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート	… 10.0g
トサクシネート	… 1.0g
クエン酸トリエチル	… 0.5g

酢酸ビニル樹脂	… 10.0g
クエン酸トリエチル	… 0.5g
アセトン	… 10.0g
メタノール	… 2.0g
プロスタグランジンE ₂	… 0.1g

試験例1

実施例1および比較例1の製剤について溶出試験を行い、薬剤の放出速度および放出持続性を比較した。試験方法は日本薬局方バスケット法に準拠し、媒体100mlを用いて、回転数25rpm、温度37℃で行った。結果を第2図に示す。

試験例2

実施例1の製剤を拡大に適用し、アスピリン浸透に対する有効性を調べた。第3図に示す結果より、アスピリン浸透の有意な抑制が認められる。なお、浸透係数は以下の通りである（細部 参ら 著「日薬理誌」(78巻、549～558頁、1981年)参照)。

浸透係数 浸透係数(μ)

1	1～120
---	-------

2	121~240
3	241~360
4	361~480
5	480<

試験例3

実施例5および6, 7の製剤について、試験例1と同様な方法で溶出試験を行った。結果を第4図および第5図に示す。

4. 図面の簡単な説明

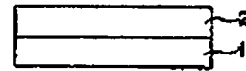
第1図は本発明製剤の一例を示す正面図、第2図は試験例1で行った薬液溶出比較試験の結果を示すグラフ、第3図は試験例2で行った犬アスピリン潰瘍に対する本発明製剤の抑制効果を示すグラフ、並びに第4および5図は試験例3で行った薬液溶出比較試験の結果を示すグラフである。

1…粘着性層、2…薬物層

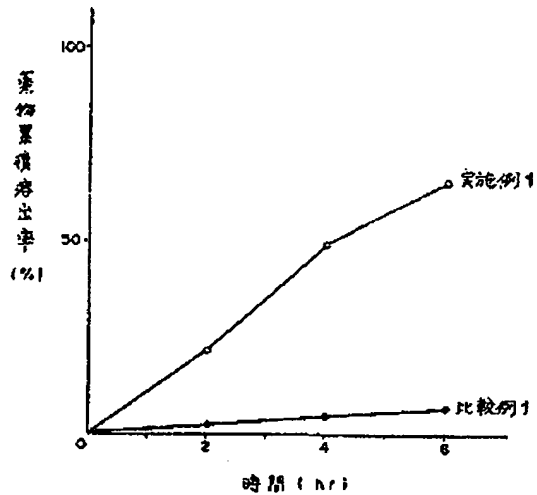
特許出願人 帝國製薬株式会社

代理人 弁護士 齊山 備 外1名

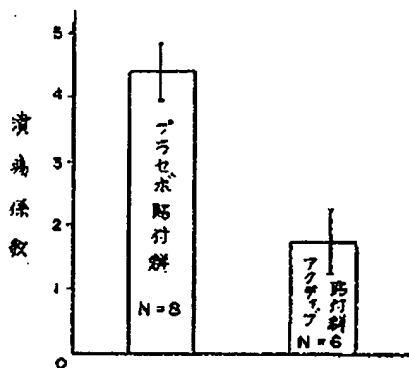
第1図



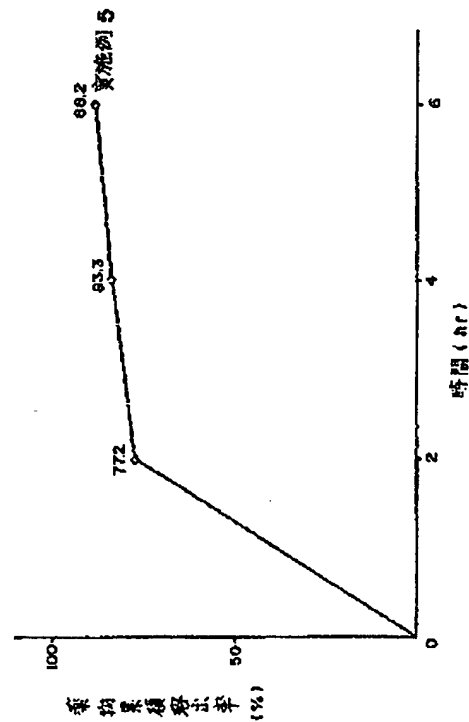
第2図



第3図



第4図



第5圖

